

AG

ANTIANDROGEN AGENT, HAIR TONIC AND HAIR COSMETIC MATERIAL

Patent number: JP10029935
Publication date: 1998-02-03
Inventor: MASAKI HITOSHI; OKANO YURI; TORII HIROSUKE
Applicant: NOEVIR KK
Classification:
- **international:** A61K31/12; A61K31/215; A61P5/28; A61P13/08; A61P17/08; A61P17/14; A61K31/12; A61K31/21; A61P5/00; A61P13/00; A61P17/00; (IPC1-7): A61K31/12; A61K7/00; A61K7/06; A61K31/12; A61K31/215; A61K35/78
- **european:**
Application number: JP19960203045 19960712
Priority number(s): JP19960203045 19960712

Report a data error here

Abstract of JP10029935

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an antiandrogen agent capable of well treating a testosterone dependent disease by using a small amount thereof, good in stability and without having an adverse effect by using a specific terpene having a very excellent antiandrogen activity as an active ingredient. **SOLUTION:** This antiandrogen agent uses one kind or two or more kinds selected from among 4 kinds of terpenes, i.e., cis-jasmone of formula I, methylidihydroisojasmonate of formula II, methylidihydrojasmonate of formula III and dihydrojasmonate of formula IV. The blending amounts are approximately 100 M cis-jasmone, 20 M methylidihydroisojasmonate, 40 M methylidihydrojasmonate and 200 M dihydrojasmonate. A hair tonic and a hair cosmetic material containing the antiandrogen agent can well prevent and improve a testosterone dependent male type alopecia.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-29935

(43)公開日 平成10年(1998)2月3日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12	AED		A 6 1 K 31/12	AED
	ACV			ACV
	ADA			ADA
	ADU			ADU
7/00			7/00	Y
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 7 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平8-203045

(22)出願日 平成8年(1996)7月12日

特許法第30条第1項適用申請有り 1996年5月30日 日本香粧品科学会第21回学術大会事務局発行の「日本香粧品科学会第21回学術大会講演要旨」に発表

(71)出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72)発明者 正木 仁

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

(72)発明者 岡野 由利

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

(72)発明者 鳥居 宏右

滋賀県八日市市岡田町字野上112-1 株式会社ノエビア滋賀中央研究所内

(74)代理人 竹井 増美

(54)【発明の名称】 抗アンドロゲン剤及び養毛剤並びに毛髪用化粧料

(57)【要約】

【目的】 男性ホルモン依存性疾患である前立腺肥大症、前立腺腫瘍、少年の思春期早期発現症、尋常性ざ瘡、脂漏等の治療、改善に有効な抗アンドロゲン剤、及び男性型脱毛症の予防、改善に有効な養毛剤及び毛髪用化粧料を得る。

【構成】 シス-ジャスモン、メチルジヒドロイソジャスモネイト、メチルジヒドロジャスモネイト及びジヒドロジャスモンより選択される1種又は2種以上を含有して成る。これらはジヒドロテストステロンがその受容体に結合するのを阻害することにより、優れた抗アンドロゲン作用を示し、さらに安全性及び安定性に優れる。

【特許請求の範囲】

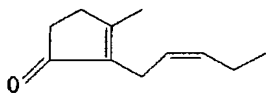
【請求項1】 化学式(1)で表されるシス-ジャスモン(cis-jasmone), 化学式(2)で表されるメチルジヒドロイソジャスモネイト(methyl dihydroisojasmonate), 化学式(3)で表されるメチルジヒドロジャスモネイト(methyl dihydrojasmonate), 及び化学式(4)で表されるジヒドロジャスモン(dihydrojasmone)より選ばれる1種又は2種以上を含有して成ることを特徴とする、抗アンドロゲン剤。

【請求項2】 化学式(1)で表されるシス-ジャスモン(cis-jasmone), 化学式(2)で表されるメチルジヒドロイソジャスモネイト(methyl dihydroisojasmonate), 化学式(3)で表されるメチルジヒドロジャスモネイト(methyl dihydrojasmonate), 及び化学式(4)で表されるジヒドロジャスモン(dihydrojasmone)より選ばれる1種又は2種以上を含有して成ることを特徴とする、養毛剤。

【請求項3】 化学式(1)で表されるシス-ジャスモン(cis-jasmone), 化学式(2)で表されるメチルジヒドロイソジャスモネイト(methyl dihydroisojasmonate), 化学式(3)で表されるメチルジヒドロジャスモネイト(methyl dihydrojasmonate), 及び化学式(4)で表されるジヒドロジャスモン(dihydrojasmone)より選ばれる1種又は2種以上を含有して成ることを特徴とする、毛髪用化粧料。

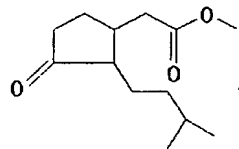
【化1】

化学式(1)



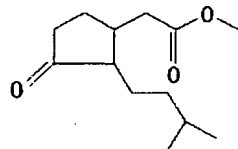
【化2】

化学式(2)



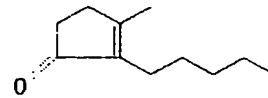
【化3】

化学式(3)



【化4】

化学式(4)



【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、テストステロンの活性発現を阻害することにより、男性ホルモン依存性疾患である前立腺肥大症、前立腺腫瘍、少年の思春期早期発現症、尋常性ざ瘡、脂漏等の治療、改善に有効な抗アンドロゲン剤、及び男性型脱毛症の予防、改善に有効な養毛剤及び毛髪用化粧料に関する。

【0002】さらに詳しくは、テルペン類であるシス-ジャスモン(cis-jasmone)、メチルジヒドロイソジャスモネイト(methyl dihydroisojasmonate)、メチルジヒドロジャスモネイト(methyl dihydrojasmonate)及びジヒドロジャスモン(dihydrojasmone)より選ばれる1種又は2種以上を含有して成る、抗アンドロゲン剤、養毛剤及び毛髪用化粧料に関する。

【0003】

【従来の技術】男性ホルモンであるテストステロンに依存性の前立腺肥大症、前立腺腫瘍、少年の思春期早期発現症、尋常性ざ瘡、脂漏といった疾患に対して、従来より抗アンドロゲン作用を有する薬剤が用いられてきた。かかる抗アンドロゲン剤としては、酢酸シプロテロンが代表的なものとして挙げられる。この酢酸シプロテロンは、活性型テストステロンであるジヒドロテストステロンの受容体への結合を競合的に阻害するといわれている。

【0004】また、男性型脱毛症の改善及び防止には、2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン-3-オキシド(ミノキシジル)、セファランチン、ビタミンE誘導体、塩化カルプロニウムといった血行促進作用を有するもの、アデノシン三リン酸、ウロガストロン、バイカレイン、パンテイン-S-スルホン酸、奇数鎖脂肪酸誘導体といった毛母細胞賦活作用を有するものが主に用いられてきた。

【0005】さらに、男性型脱毛症がテストステロン依存性であることから、テストステロンを活性型のジヒドロテストステロンに変換する酵素であるテストステロン5 α -リダクターゼを阻害する物質の検討が主としてなされてきた。かかる阻害剤としては、アンドロスタノン誘導体、ビシクロヘプテノン誘導体、フェノキシブタン誘導体、トコフェリルキノン、トロボロン誘導体、ユビキノン等の他、シソ科植物、キク科植物をはじめ多くの植物の抽出物が知られている。

【0006】しかしながら、上記の抗アンドロゲン剤、血行促進剤、毛母細胞賦活剤或いはテストステロン5 α -リダクターゼ阻害剤の多くは、副作用の発現が懸念され

たり、製剤基剤中での安定性が悪かったり、作用が不十分であったりして、十分な抗アンドロゲン活性と安定性及び安全性を充足するものは少なかった。また、植物を基原とするものについては、一定の品質のものを得るのが困難で、さらに製剤に際し好ましくない色や臭いを有するものも多かった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明においては、高い抗アンドロゲン作用を有し、少量の使用でテストステロン依存性疾患を有効に治療、改善することができ、しかも安定性が良好で、副作用がなく安全性にも優れる抗アンドロゲン剤を提供することを目的とした。また、テストステロン依存性の男性型脱毛症を有効に予防、改善し得る養毛剤及び毛髪用化粧料を得ることをも目的とした。

【0008】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するに当たり、本発明者らは植物精油中のテルペン類に着目した。すでに植物精油中より、イソピペリテノン、カルボン、ピペリテノンといった、育毛、養毛活性を有するモノテルペン性ケトンが単離されているが、今回新たにジャスミン精油中に含まれる4種のテルペンが非常に優れた抗アンドロゲン作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】すなわち本発明においては、化学式(1)で表されるシス-ジャスモン(cis-jasmon), 化学式(2)で表されるメチルジヒドロイソジャスモネイト(methyl dihydroisojasmonate), 化学式(3)で表されるメチルジヒドロジャスモネイト(methyl dihydrojasmonate)及び化学式(4)で表されるジヒドロジャスモン(dihydrojasmon)より選ばれる1種又は2種以上を、アルコール等の担体や製剤基剤中に含有させる。

【化1】

【化2】

【化3】

【化4】

【0010】シス-ジャスモン等はエタノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、スクワラン等の液体担体、流動パラフィン等の半固形担体、ワセリン等の固形担体に溶解又は分散せたり、マイクロカプセルに内包せたり、ゲル、エマルジョンといった医薬品基剤、化

粧料基剤に含有させる。

【0011】なお、シス-ジャスモンについては100 μ M (16.4 μ g/ml)、メチルジヒドロイソジャスモネイトについては20 μ M (4.5 μ g/ml)、メチルジヒドロジャスモネイトについては40 μ M (9.0 μ g/ml)、ジヒドロジャスモンについては200 μ M (33.2 μ g/ml)程度で十分な抗アンドロゲン効果を得ることができる。

【0012】

【作用】本発明において有効成分として用いるシス-ジャスモン、メチルジヒドロイソジャスモネイト、メチルジヒドロジャスモネイト及びジヒドロジャスモンは、高い抗アンドロゲン作用を示す。この作用は、これらがシクロアルカン又はシクロアルケン構造を有することから、ジヒドロテストステロンの受容体に対する結合を競合的に阻害することによるものと考えられる。

【0013】従って、本発明に係る抗アンドロゲン剤は、前立腺肥大症、前立腺腫瘍、少年の思春期早期発現症、尋常性ざ瘡、脂漏といったテストステロン依存性疾患に対し、優れた治療、改善効果を示す。また、本発明に係る養毛剤及び毛髪用化粧料は、テストステロン依存性の男性型脱毛症を良好に予防、改善する。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明はローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム、軟膏等の形態で提供することができる。また、ヘアーローション、ヘアートニック、ヘアーミルク、ヘージェル、ヘークリーム、ヘアーバック、ヘートリートメント、ヘアーシャンプー、ヘーリンズといった形態の養毛剤及び毛髪用化粧料としても提供できる。

【0015】

【実施例】さらに本発明について、実施例により詳細に説明する。

【0016】シス-ジャスモン、メチルジヒドロイソジャスモネイト、メチルジヒドロジャスモネイト及びジヒドロジャスモンを、エタノール10.0重量%、ヒドロキシエチルセルロース1.0重量%を含む水溶液よりなる水性基剤に、表1に示す濃度となるように含有させて抗アンドロゲン剤を調製し、実施例1～実施例4とした。

【表1】

試料	有効成分	濃度(μ M)	阻害率(%)
実施例1	シス-ジャスモン	610	86
実施例2	メチルジヒドロイソジャスモネイト	442	70
実施例3	メチルジヒドロジャスモネイト	265	43
実施例4	ジヒドロジャスモン	241	43

【0017】実施例1～実施例4の抗アンドロゲン作用を、マウスの自然発生乳ガン細胞で、アンドロゲン依

性増殖を示すSC-3細胞株を用いて評価した。SC-3細胞を0.125重量%トリプシン処理によって剥離し

た後、2重量%牛胎仔血清(FCS)を添加したMEM培地に分散して 1.0×10^4 個/ウェルの細胞密度で96穴マイクロプレートに播種した。24時間後に培地を試料、もしくは試料及び 10^{-8} Mのジヒドロテストステロンを添加した試験用無血清培地(Ham's F-12+MEM(1:1)+0.5重量%牛血清アルブミン)に交換し、48時間培養後、培地を0.4mgの2-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-3,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)を含有する2重量%FCS添加MEM培地に交換し、さらに2時間培養後、生成したフォルマザンを550nm及び650nmの吸光度の差により求めた。ジヒドロテストステロン及び試料無添加

時のSC-3細胞のフォルマザン生成量を100として、ジヒドロテストステロン添加時、及びさらに試料を添加した場合のフォルマザン生成量(MTTインデックス)を求め、次式(1)により、ジヒドロテストステロン依存性増殖の阻害率を求めた。なお、式(1)において、 $MTT \cdot I_{DHT}$ 、 $MTT \cdot I_c$ 、 $MTT \cdot I_s$ はそれぞれジヒドロテストステロン 10^{-8} M添加時のMTTインデックス値、対照のMTTインデックス値、試料添加時のMTTインデックス値を示す。結果は表1に併せて示した。

【数1】

$$\text{阻 害 率 (\%)} = \frac{MTT \cdot I_{DHT} - MTT \cdot I_s}{MTT \cdot I_{DHT} - MTT \cdot I_c} \times 100 \quad \dots\dots (1)$$

【0018】表1において、本発明の実施例1～実施例4が、有効成分であるシス-ジャスモン等の含有濃度が $241 \mu\text{M} \sim 610 \mu\text{M}$ と低濃度であるにもかかわらず、いずれもSC-3細胞のテストステロン依存性増殖

に対して43～86%と高い阻害活性を示すことが認められる。なお、前記濃度範囲において、SC-3細胞に対する細胞毒性は認められなかった。

【0019】

〔実施例5〕 ざ瘡治療用クリーム

(1)ミツロウ	6.000 (重量%)
(2)セタノール	5.000
(3)還元ラノリン	8.000
(4)スクワラン	15.500
(5)グリセリル脂肪酸エステル	4.000
(6)親油型グリセリルモノステアリン酸エステル	1.500
(7)ポリオキシエチレン(20E.O.)ソルビタンモノラウリン酸エステル	4.000
(8)プロピレングリコール	5.000
(9)パラオキシ安息香酸メチル	0.100
(10)精製水	50.884
(11)シス-ジャスモン	0.008
(12)メチルジヒドロイソジャスモネイト	0.008

製法：(1)～(7)の油相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。一方、(8)～(10)の水相成分を混合、溶解して75℃に加熱する。次いで、上記水相成分に油相成分を

添加して予備乳化した後、ホモミキサーにて均一に乳化し、冷却後40℃にて(11)、(12)を添加する。

【0020】

〔実施例6〕 抗脂漏剤

(1)ジプロピレングリコール	10.000 (重量%)
(2)カルボキシビニルポリマー	0.500
(3)水酸化カリウム	0.100
(4)パラオキシ安息香酸メチル	0.100
(5)精製水	89.290
(6)メチルジヒドロジャスモネイト	0.005
(7)ジヒドロジャスモン	0.005

製法：(5)に(2)を均一に溶解させた後、(1)に(4)を溶解させて添加し、次いで(3)を加えて増粘させ、(6)、(7)

を添加する。

【0021】

〔実施例7〕 養毛ローション

(1)エタノール	60.000 (重量%)
(2)酢酸トコフェロール	0.500
(3)プロピレングリコール	2.000
(4)精製水	37.480

(5) シス-ジャスモン	0.010
(6) メチルジヒドロジャスモネイト	0.006
(7) ジヒドロジャスモン	0.004

製法：(1)～(3)を順次(4)に添加して可溶化し、次いで
(5)～(7)を添加、溶解する。 【0022】

〔実施例8〕 ヘアーリンス

(1) シリコーン油	3.000 (重量%)
(2) 流動パラフィン	1.000
(3) セタノール	1.500
(4) ステアリルアルコール	1.000
(5) 塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	0.700
(6) グリセリン	3.000
(7) パラオキシ安息香酸メチル	0.200
(8) 緑色3号	0.002
(9) 精製水	89.593
(10) メチルジヒドロイソジャスモネイト	0.005

製法：(5)～(9)の水相成分を混合、溶解して70℃に加
熱する。一方(1)～(4)の油相成分を混合し、70℃に加
熱する。前記水相に油相を添加してホモミキサーにて乳
化し、冷却後40℃にて(10)を添加、混合する。 【0023】

〔実施例9〕 ヘアフォーム

(原液処方)

(1) カチオン化セルロース	3.000 (重量%)
(2) ポリオキシエチレン(50E.O.)硬化ヒマシ油	1.000
(3) シリコーン油	5.000
(4) ジプロピレングリコール	7.000
(5) エタノール	15.000
(6) パラオキシ安息香酸メチル	0.150
(7) 精製水	68.844
(8) メチルジヒドロジャスモネイト	0.006

(充填処方)

原液	90.0
液化石油ガス	10.0

製法：(3)を(2)と(4)の溶解物に添加し、ホモミキサー
で均一に乳化する。これを(1)、(5)～(8)の溶液に添加
する。充填は缶に原液を充填し、バルブ装着後液化石油
ガスを充填する。 【0024】

〔実施例10〕 ヘアトリートメント

(1) 流動パラフィン	15.000 (重量%)
(2) ワセリン	15.000
(3) ミツロウ	2.000
(4) ポリオキシエチレン(50E.O.)硬化ヒマシ油	3.000
(5) グリセリン	5.000
(6) カルボキシビニルポリマー	0.100
(7) キサンタンガム	0.100
(8) エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	0.100
(9) 精製水	59.640
(10) 水酸化ナトリウム	0.050
(11) シス-ジャスモン	0.006
(12) ジヒドロジャスモン	0.004

製法：(1)～(3)を加熱溶解し、80℃とする。一方(4)
～(9)の水相成分を混合、加熱溶解し、80℃とする。
これに前記水相を攪拌しながら加え、ホモジナイザーに
より均一に乳化する。冷却後30℃で(10)～(12)を添

加、混合する。

【0025】上記実施例のうち、実施例5、実施例6、実施例7について、それぞれざ瘡治療効果、ふけ、痒みの防止効果、及び毛髪の成長促進効果を評価した。

【0026】まず実施例5について、処方中シス-ジャスモン及びメチルジヒドロイソジャスモネイトを塩酸ピリドキシン1.0重量%に代替し、精製水で全量を100.0重量%としたものを比較例1として、ざ瘡患者における使用試験を行った。使用試験はざ瘡患者20名を1群とし、各群に実施例及び比較例をそれぞれブラインドにて1日2回、1カ月間使用させ、症状の改善状況を観察して行った。症状の改善状況は、「改善」、「やや改善」、「改善を認めず」の3段階で評価し、各評価を得た患者数にて表2に示した。

【表2】

試 料	ざ瘡の改善状況		
	改善	やや改善	改善を認めず
実施例5	19	1	0
比較例1	2	15	3

試 料	ふけの改善状況			痒みの改善状況		
	改善	やや改善	改善を認めず	改善	やや改善	改善を認めず
実施例6	18	2	0	20	0	0
比較例2	3	13	4	5	13	2

表3において、本発明の実施例6使用群では、全パネラーにおいてふけ症状の改善傾向が認められており、18名の患者で明確な改善が認められていた。また、痒みについては全患者で明確な改善を認めていた。これに対し比較例2使用群では、各症状について改善傾向を認めるものの、ふけについては4名、痒みについては2名で改善が認められておらず、改善の程度も不十分であった。

【0030】続いて実施例7について、処方中のシス-ジャスモン、メチルジヒドロジャスモネイト、ジヒドロジャスモンをヒノキチオール0.2重量%及びセンブリ抽出物2.0重量%に代替し、精製水で全量を100.0重量%としたものを比較例3として、男性型脱毛症患者における使用試験を行った。使用試験は男性型脱毛症患者20名を1群とし、各群に実施例及び比較例をそれぞれブラインドにて1日2回、6カ月間使用させ、6カ月後の発毛の程度を写真撮影により評価して行った。評価は表4に示す判定基準に従って行い、各評価点数を得たパネラー数にて表5に示した。

【表4】

発毛の状況	評価点数
発毛を認めない	0
部分的に生毛を認める	1
全体的に生毛を認める	2
部分的に硬毛を認める	3
全体的に硬毛を認める	4

【0027】表2において明らかなように、本発明の実施例5使用群では20名中19名の患者に改善が認められ、改善の見られなかった患者はいなかった。これに対し、比較例1使用群では改善傾向は見られるものの不十分であり、完全な改善の認められたのは2名のみで、3名においては改善が認められていなかった。

【0028】次に実施例6について、処方中メチルジヒドロジャスモネイト及びジヒドロジャスモンを塩酸ピリドキシン1.0重量%に代替し、精製水で全量を100.0重量%としたものを比較例2として、ふけ症患者における使用試験を行った。使用試験はふけ症患者20名を1群とし、各群に実施例及び比較例をそれぞれブラインドにて1日2回、1カ月間使用させ、ふけ及び痒みの各症状の改善状況を評価させて行った。各症状の改善状況は、「改善」、「やや改善」、「改善を認めず」の3段階で評価させ、各評価を得た患者数にて表3に示した。

【0029】

【表3】

【0031】

【表5】

発毛の評価点	実施例7	比較例3
0	0	0
1	2	17
2	6	8
3	9	0
4	3	0

表5において示されるように、本発明の実施例7使用群では、全患者において生毛の発生を認めており、ほぼ全員において全体的な発毛が認められていた。また、半数以上の患者において硬毛を認めていた。これに対し、比較例3使用群では、部分的な生毛の発生は認められるものの、全体的な発毛の見られた患者は少なかった。また硬毛を認めた患者は見られなかった。

【0032】なお上記使用試験において、本発明の実施例の使用により、皮膚又は頭皮に対する刺激性や感作性は全く認められず、その他の副作用も認められなかった。さらに、本発明の実施例1～実施例10については、いずれも良好な保存安定性を示した。

【0033】

【発明の効果】以上詳述したように、本発明により非常に優れた効果を有し、且つ安全性及び安定性の良好な抗アンドロゲン剤を得ることができ、前立腺肥大症、前立腺腫瘍、思春期早期発現症、尋常性ざ瘡、脂漏等の治

療，改善に有効な薬剤、及び男性型脱毛症の予防，改善に有効な養毛剤及び毛髪用化粧品を得ることができた。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/06			A 6 1 K 7/06	
31/215	A D S		31/215	A D S
35/78			35/78	X